



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(h)

<p>(51) 国際特許分類 C07K 5/075, A23L 1/236, C07K 5/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/00508</p> <p>(43) 国際公開日 2000年1月6日(06.01.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03050</p> <p>(22) 国際出願日 1999年6月7日(07.06.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/180204 1998年6月26日(26.06.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)(JP/J) 〒104-8315 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 網野裕右(AMINO, Yusuke)(JP/J) 湯沢和子(YUZAWA, Kazuko)(JP/J) 竹本 正(TAKEMOTO, Tadashi)(JP/J) 中村良一郎(NAKAMURA, Ryoichiro)(JP/J) 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 石田康昌, 外(ISHIDA, Yasumasa et al.) 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3丁目20番12号 望星ビル7階 加藤内外特許事務所 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: NOVEL ASPARTYL DIPEPTIDE ESTER DERIVATIVES AND SWEETENERS</p> <p>(54) 発明の名称 新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味剤</p> <p>(57) Abstract Novel aspartyl dipeptide ester derivatives (including salts thereof) such as N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L-α-aspartyl]-L-(α-methyl)phenylalanine 1-methyl ester which are usable as sweeteners; and sweeteners, foods, etc. containing the same. These compounds are usable as low-caloric sweeteners being much superior in the degree of sweetness to the conventional ones.</p>		

(57)要約

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-  
-α-アスパルチル]-L-(α-メチル)フェニルアラニン 1-メチルエス  
テル等の、甘味剤として使用可能な新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体  
(塩の形態も含む。)、これを含有する優れた甘味剤や食品等を提供する。

従来品と比較して特に甘味度に優れた低カロリー-の甘味剤として使用可能であ  
る。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	CH	ガナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BH	バーレーン	CM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	CW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
CA	カナダ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CN	中国	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CR	コスタ・リカ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CU	キューバ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CY	キプロス	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CZ	チェッコ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
		KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明細書

## 新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味剤

技術分野

本発明は新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体並びにこれを有効成分として含有する甘味剤及び甘味が付与された食品等の製品に関する。

背景技術

近年、食生活の高度化に伴い特に糖分の摂取過多による肥満及びこれに伴う各種の疾病が問題となっており、砂糖に替わる低カロリー甘味剤の開発が望まれている。現在、広汎に使用されている甘味剤として、安全性と甘味の質の面で優れているアスパルテームがあるが安定性にやや問題が残されている。国際特許WO 94/11391号公開公報には、アスパルテームを構成するアスパラギン酸の窒素原子上にアルキル基を導入した誘導体が甘味倍率を著しく向上することが記載されており、安定性の点でも若干の改善がみられたことが報告されている。この公報に記載されている化合物の中で最も優れているのはアルキル基として3, 3-ジメチルブチル基を有するN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルであり、甘味度は10000倍と報告されている。3, 3-ジメチルブチル基以外に20種類の置換基を導入したアスパルテーム誘導体が記載されているが、これらの甘味度は全て2500倍以下と報告されている。アルキル基として3-(置換フェニル)プロピル基を有する誘導体も記載されているが、N-[N-(3-フェニルプロピル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度1500倍、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度2500倍と報告されており、N-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの10000倍には及ばない。更に、L-フェニルアラニン 1-メチルエステル部分を他のアミノ酸エステルと置き換えた例としてN-[N-(3, 3-ジメチル

ルブチル) - L -  $\alpha$  - アスパルチル] - L - チロシン 1 - メチルエステルが記載されているが、この誘導体の甘味度は4000倍と報告されている。

このような状況下、甘味度に優れた低カロリーの甘味剤の開発が求められている。

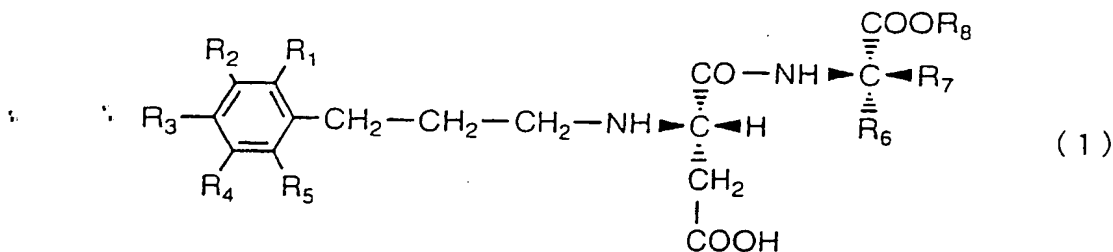
#### 発明の課題、目的

本発明の課題は、安全性に優れ、上記N - [N - (3, 3 - ジメチルブチル) - L -  $\alpha$  - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルと同等若しくはこれ以上の甘味度を有する新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体及びこれを有効成分として含有する低カロリー甘味剤等を提供することにある。

#### 発明の開示

本発明者等は、前記課題を解決すべく、容易に入手可能で、種々の置換基を持つシンナムアルデヒド或いはこれから容易に誘導できる種々の置換基を持つ3 - フェニルプロピオンアルデヒドを用いて、還元的アルキル化反応により、アスパルテーム誘導体（アスパルテームのL - フェニルアラニン メチルエステル部分を他のアミノ酸エステルで置き換えた化合物）を構成するアスパラギン酸の窒素原子上に種々の3 - (置換フェニル) プロピル基を導入した種々の化合物を合成してそれらの甘味度を調べた。その結果、甘味倍率の点で、上記国際特許WO 94/11391号公開公報に記載の甘味度4000倍と報告されているN - [N - (3, 3 - ジメチルブチル) - L -  $\alpha$  - アスパルチル] - L - チロシン 1 - メチルエステルは言うに及ばず、甘味度10000倍と報告されているN - [N - (3, 3 - ジメチルブチル) - L -  $\alpha$  - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルをも上回るものがあり、特に下記一般式(1)で示される化合物が甘味剤として優れていることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、下記一般式(1)で示されるアスパルチルジペプチドエステル誘導体（塩の形態にあるものを含む。）に存する。



上記式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子(H)、水酸基(OH)、炭素数が1から3のアルコキシ基( $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等)、炭素数が1から3のアルキル基( $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等)及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基( $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 等)から選ばれる置換基又は $R_1$ と $R_2$ と、或いは $R_2$ と $R_3$ とは一緒になってメチレンジオキシ基( $\text{OCH}_2\text{O}$ )を、それぞれ表す。

但し、ここで $R_1$ と $R_2$ と、或いは $R_2$ と $R_3$ とが一緒になって上記構造を有する場合、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び一緒にならない場合の $R_1$ 又は $R_3$ はそれぞれ相互に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかを表す。

$R_6$ は水素原子、ベンジル基( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )、p-ヒドロキシベンジル基( $\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_4 - p - \text{OH}$ )、シクロヘキシルメチル基( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ )、フェニル基( $\text{C}_6\text{H}_5$ )、シクロヘキシル基( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )、フェニルエチル基( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )及びシクロヘキシルエチル基( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ )から選ばれる置換基を表す。 $R_7$ は水素原子、メチル基( $\text{CH}_3$ )、エチル基( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )及びイソプロピル基( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )から選ばれる置換基を表す。 $R_8$ はメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-プロピル基( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )及びt-ブチル基( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )から選ばれる置換基を表す。

但し、 $R_6$ がベンジル基でかつ $R_7$ が水素原子を表すか、 $R_6$ がp-ヒドロキシベンジル基でかつ $R_7$ が水素原子を表す誘導体は除かれる。

#### 実施の形態

本発明の新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体は上記一般式(1)で示される化合物が含まれ、更にその塩の形態にあるものも含まれる。

上記誘導体を構成するアミノ酸のうち、アスパラギン酸はL体であるが、その

他のアミノ酸は、L-体でもD-体でもよい。

本発明の上記化合物には、好ましい化合物の形態として下記の発明が含まれる。

〔1〕上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_7$ がメチル基、エチル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ相互に独立して、水素原子、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基（ $O(CH_2)_2OH$ 、 $OCH_2CH(OH)CH_3$ 等）から選ばれる置換基又は $R_1$ と $R_2$ と、或いは $R_2$ と $R_3$ とは一緒になってメチレンジオキシ基（ $OCH_2O$ ）であり（ここで $R_1$ と $R_2$ と、或いは $R_2$ と $R_3$ とが一緒になって上記構造を有する場合、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び一緒にならない場合の $R_1$ 又は $R_3$ はそれぞれ相互に独立して前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかである。）  
、 $R_6$ が水素原子、ベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基及びシクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基であり、 $R_8$ がメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-プロピル基及びt-ブチル基から選ばれる置換基である化合物。

〔2〕上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_6$ が水素原子、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基及びシクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ相互に独立して、水素原子、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基（ $O(CH_2)_2OH$ 、 $OCH_2CH(OH)CH_3$ 等）から選ばれる置換基又は $R_1$ と $R_2$ と、或いは $R_2$ と $R_3$ とは一緒になってメチレンジオキシ基（ $OCH_2O$ ）であり（ここで $R_1$ と $R_2$ と、或いは $R_2$ と $R_3$ とが一緒になって上記構造を有する場合、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び一緒にならない場合の $R_1$ 又は $R_3$ はそれぞれ相互に独立して前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかである。）  
、 $R_7$ が水素原子、メチル基、エチル基及びイソプロピル基から選ばれる置換基であり、 $R_8$ がメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-プロピル基及びt-ブチル基から選ばれる置換基である化合物。

〔3〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ が水酸基、 $R_3$ がメトキシ基、 $R_1$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ が水素原子、 $R_6$ がベンジル基、並びに $R_7$ 及び $R_8$ がメチル基である化合物。

〔4〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ がメトキシ基、 $R_3$ が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ が水素原子、 $R_6$ がベンジル基、並びに $R_7$ 及び $R_8$ がメチル基である化合物。

〔5〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ が水酸基、 $R_3$ がメトキシ基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_7$ が水素原子、 $R_6$ がシクロヘキシルメチル基、並びに $R_8$ がメチル基である化合物。

〔6〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ がメトキシ基、 $R_3$ が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_7$ が水素原子、 $R_6$ がシクロヘキシルメチル基、並びに $R_8$ がメチル基である化合物。

〔7〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ が水酸基、 $R_3$ がメトキシ基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_7$ が水素原子、 $R_6$ がフェニル基、並びに $R_8$ がメチル基である化合物。

〔8〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ がメトキシ基、 $R_3$ が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_7$ が水素原子、 $R_6$ がフェニル基、並びに $R_8$ がメチル基である化合物。

〔9〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ が水酸基、 $R_3$ がメトキシ基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_7$ が水素原子、 $R_6$ が2-フェニルエチル基、並びに $R_8$ がメチル基である化合物。

〔10〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ がメトキシ基、 $R_3$ が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_7$ が水素原子、 $R_6$ が2-フェニルエチル基、並びに $R_8$ がメチル基である化合物。

〔11〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ が水酸基、 $R_3$ がメトキシ基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ が水素原子、 $R_7$ がメチル基、並びに $R_8$ がn-プロピル基である化合物。

〔12〕 上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ がメトキシ基、 $R_3$ が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ が水素原子、 $R_7$ がメチル基、並びに $R_8$ がn-プロ

ピル基である化合物。

〔13〕上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_1$ が水酸基、 $R_3$ がメトキシ基、 $R_2$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ が水素原子、 $R_6$ がベンジル基、並びに $R_7$ 及び $R_8$ がメチル基である化合物。

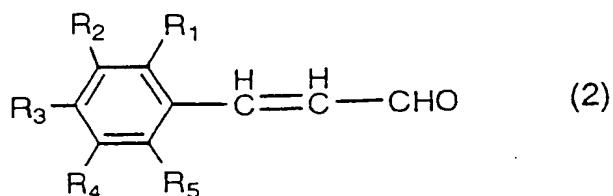
〔14〕上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_2$ 及び $R_8$ がメチル基、 $R_3$ が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_7$ が水素原子、並びに $R_6$ がシクロヘキシルメチル基である化合物。

〔15〕上記一般式（1）で示される化合物において、 $R_1$ が水酸基、 $R_3$ 及び $R_8$ がメチル基、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_7$ が水素原子、並びに $R_6$ がシクロヘキシルメチル基である化合物。

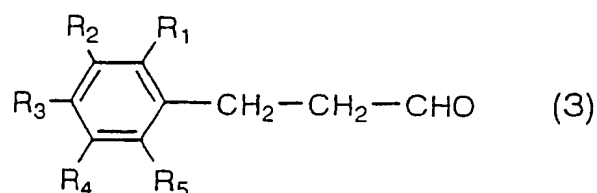
〔16〕本発明の誘導体を有効成分として含有することを特徴とする甘味剤又は甘味が付与された食品その他の製品。更に、甘味剤用の担体又は増量剤を含んでもよい。

〔17〕甘味が求められる製品（飲食品、医薬品、口内衛生品等）に本発明の誘導体を含有せしめる（例えば混合、添加）甘味付与方法。

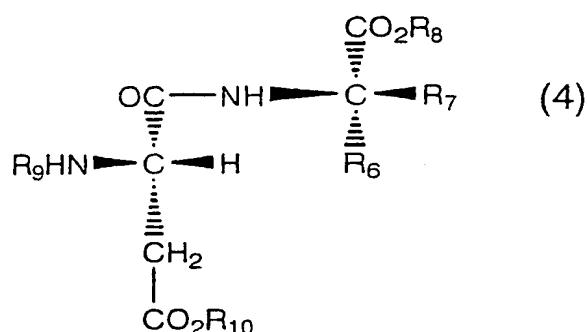
〔18〕下記一般式（2）または（3）で示されるアルデヒドと、下記一般式（4）で示されるアスパルテーム誘導体とを、還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含む上記一般式（1）に示される化合物の製造方法。







上記一般式 (2) 及び (3) 中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  は上記一般式 (1) 中の  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  と同じ意味を表す。



上記一般式 (4) 中、 $R_6$ 、 $R_7$  及び  $R_8$  は上記一般式 (1) 中の  $R_6$ 、 $R_7$  及び  $R_8$  と同じ意味を表し、 $R_9$  は水素原子又は当該還元的アルキル化の条件下で水素原子に変換しうる置換基、 $R_{10}$  は水素原子又はベンジル基若しくは  $t$ -ブチル基等のカルボン酸の保護に用いることのできる置換基をそれぞれ表す。

ここで、上記製造方法は当該還元的アルキル化の条件下で反応させる工程をその方法中に含んでいればよく、更にそれ以外の工程を含むものでもよく、当該還元的アルキル化の条件下で反応させる工程の後に、脱保護のための工程や塩を形成させるための工程等の、一般式 (1) の化合物を得るために必要な任意の工程を含むものであってもよい。

当該還元的アルキル化の条件下で水素原子に変換しうる置換基として、ベンジロキシカルボニル基等の置換基を当該条件に応じて任意に選択することができる。当該還元的アルキル化の反応条件には、それ自体公知の又は将来開発される適当な還元条件、例えば金属水素化物等を用いる条件等を適宜を用いることができる。

また本発明には好ましい形態として、上記一般式(2)または(3)で示されるアルデヒドにおいて、水酸基を含む場合、その水酸基が適当な保護基(例えばベンジル基)により保護されたアルデヒドを用いた上記[18]記載の製造方法も含まれる。

本発明の誘導体に含まれる本発明の化合物の塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニアとのアンモニウム塩、リジン、アルギニン等のアミノ酸との塩、塩酸、硫酸等の無機酸との塩及びクエン酸、酢酸等の有機酸との塩が挙げられ、これらも前述の通り本発明の誘導体に含まれる。

本発明のアスパルチルジペプチドエステル誘導体は、前述の通りアスパルテーム誘導体(アスパルテームのL-フェニルアラニンメチルエステル部分を他のアミノ酸エステルで置き換えた化合物)を種々の置換基を持つシンナムアルデヒドと還元剤(例えば水素/パラジウム炭素触媒)とで還元的にアルキル化することによって容易に合成できる。或いは、通常のペプチド合成法(泉屋等 ペプチド合成の基礎と実験:丸善 1985. 1. 20 発行)に従って得ることができるβ位のカルボン酸に保護基を持つアスパルテーム誘導体(例えばβ-O-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-アミノ酸メチルエステル)を種々の置換基を持つシンナムアルデヒドと還元剤(例えばNaBH(OAc)<sub>3</sub>H)とで還元的にアルキル化(A. F. Abdel-Magidら Tetrahedron Letters, 31, 5595 (1990))した後に保護基を除去することによって得ることができるが、本発明の化合物の合成法はこれらに限るものではない。種々の置換基を持つシンナムアルデヒドの代わりに種々の置換基を持つ3-フェニルプロピオンアルデヒド或いはこれらのアセタール誘導体等が還元的アルキル化の際のアルデヒドとして用いられ得ることは勿論である。

本発明の誘導体、即ち本発明の化合物及びその塩は官能試験の結果、砂糖に類似した甘味質で強い甘味を持つことが分かった。例えば、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-(α-メチル)フェニルアラニン1-メチルエステルの甘味度は約18000倍(対砂糖)、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル

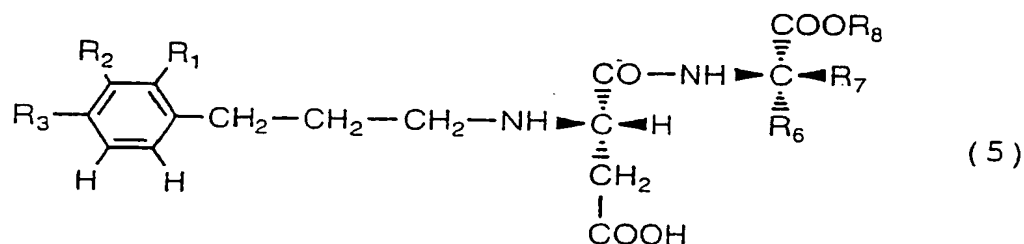
) プロピル] -L-α-アスパルチル] -L- (α-メチル) フェニルアラニン

1-メチルエステルの甘味度は約18000倍(対砂糖)、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルの甘味度は約25000倍(対砂糖)、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン

1-メチルエステルの甘味度は約25000倍(対砂糖)、N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルの甘味度は約40000倍(対砂糖)であった。

合成したいくつかのアスパルチルジペプチドエステル誘導体(下記一般式(5))で示される。)について構造と官能試験の結果を表1に示す。

表1の結果から明らかなように、本発明の新規誘導体が甘味度において特に優れていることが理解される。



【表 1】

アスパルチルジペプチドエステル誘導体の構造と甘味倍数

化合物番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	甘味倍数 <sup>1)</sup>
1	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1 8 0 0 0
2	H	OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1 8 0 0 0
3	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2 5 0 0 0
4	H	OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2 5 0 0 0
5	H	OH	OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1 6 0 0
6	H	OCH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	7 0 0
7	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2 0 0 0 2)
8	H	OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2 4 0 0 2)
9	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	8 0 0
1 0	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6 0 0
1 1	OH	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1 5 0 0 0
1 2	H	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4 0 0 0 0
1 3	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2 5 0 0 0

1) 4%シュクロース水溶液と比較した。

2) 光学活性体として補正した値。

なお、本発明の誘導体（本発明の化合物及び塩の形態にあるもの含む。）を甘味剤として使用する場合、特別の支障のない限り、他の甘味剤と併用してもよいことは勿論である。

本発明の誘導体を甘味剤として使用する場合、必要により甘味剤用の担体及び／又は増量剤を使用してもよく、例えば従来から知られ、又は使用されている甘味剤用の担体、増量剤等を使用することができる。

本発明の誘導体は甘味剤又は甘味剤成分として使用することができるが、更に

甘味の付与を必要とする食品等の製品、例えば菓子、チューインガム、衛生製品、化粧品、薬品及び人以外の動物用製品等の各種製品の甘味剤として使用することができる。更に、本発明の誘導体含有し甘味が付与された製品の形態として、又甘味の付与を必要とする当該製品に対する甘味付与方法において本発明の誘導体を使用することができ、その使用方法等については、甘味剤或いは甘味付与方法としての甘味成分を使用する従来法その他公知の方法に従うことができる。

#### 好適な実施の形態

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。なお、本発明の範囲は以下の実施例の範囲に限定されるものではない。

なお、NMRスペクトルはVarian Gemini-300 (300 MHz) により、MSスペクトルはThermo Quest TSQ700により測定した。

#### (実施例1)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-( $\alpha$ -メチル)フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

MeOH 20 ml を 0°C に冷却し、塩化チオニル 1.09 ml (15.0 ミリモル) を滴下して加えた。これに、L-( $\alpha$ -メチル)フェニルアラニン 1.0 g (5.58 ミリモル) を加え 0°C で 1 時間、その後 70°C で 1 夜攪拌した。

溶媒を減圧下に除去し、残渣に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレン 50 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮して L-( $\alpha$ -メチル)フェニルアラニン メチルエステル 0.95 g (4.92 ミリモル) を油状物として得た。

塩化メチレン 30 ml に L-( $\alpha$ -メチル)フェニルアラニン メチルエステル 0.95 g (4.92 ミリモル)、N-t-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸- $\beta$ -ベンジルエステル 1.59 g (4.92 ミリモル) を加え、0°C に冷却した。これに 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (HOBt)

730 mg (5.41ミリモル)と水溶性カルボジイミド塩酸塩1.04 g (5.41ミリモル)を加え、0°Cで1時間、室温で1夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、残滓に水50 mlを加え、酢酸エチル50 mlで2回抽出した。有機層を5%クエン酸水溶液50 mlで2回、飽和食塩水50 mlで1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液50 mlで2回、飽和食塩水50 mlで1回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過により除き、濾液を濃縮してN-tert-ブトキシカルボニル-β-O-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-(α-メチル)フェニルアラニンメチルエステル2.07 g (4.15ミリモル)を粘稠な油状物として得た。

N-tert-ブトキシカルボニル-β-O-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-(α-メチル)フェニルアラニンメチルエステル1.04 g (2.08ミリモル)に4N-HCl/ジオキサン溶液10 mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残滓に5%炭酸水素ナトリウム水溶液50 mlを加え、酢酸エチル50 mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮して、β-O-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-(α-メチル)フェニルアラニンメチルエステル822 mg (2.06ミリモル)を粘稠な油状物として得た。

上記β-O-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-(α-メチル)フェニルアラニンメチルエステル822 mg (2.06ミリモル)をテトラヒドロフラン (THF) 20 mlに溶かし、溶液を0°Cに保った。これに、3-ベンジルオキシ-4-メトキシシナナムアルデヒド554 mg (2.06ミリモル)、酢酸0.11 ml (2.06ミリモル)及びNaB(OAc)<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O 636 mg (3.0ミリモル)を加え、0°Cで1時間、更に室温で1夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50 mlを加え、酢酸エチル50 mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製し、N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロペニル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-

L- (α-メチル) フェニルアラニン 1-メチルエステル 1. 17 g (1. 80ミリモル) を粘稠な油状物として得た。

：上記 N- [N- [3- (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル] -L- (α-メチル) フェニルアラニン 1-メチルエステル 1. 173 g (1. 78ミリモル) をメタノール 30 ml と水 1 ml の混合溶媒に溶解し 10%パラジウム炭素 (50%含水) 350 mg を加えた。これを水素雰囲気下に室温で 3 時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残渣を P T L C で精製して N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L-α-アスパルチル] -L- (α-メチル) フェニルアラニン 1-メチルエステル 553 mg (1. 17ミリモル) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 27 (s, 3H), 1. 60-1. 72 (m, 2H), 2. 30-2. 60 (m, 6H), 3. 10 (dd, 2H), 3. 50-3. 62 (m, 1H), 3. 56 (s, 3H), 3. 71 (s, 3H), 6. 54 (dd, 1H), 6. 61 (d, 1H), 6. 79 (d, 1H), 7. 04-7. 10 (m, 2H), 7. 22-7. 34 (m, 3H), 8. 40 (s, 1H), 8. 80 (br s, 1H)。

E S I (エレクトロスプレーイオン化法) -MS 473. 3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 18000 倍

## (実施例 2)

N- [N- [3- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -L-α-アスパルチル] -L- (α-メチル) フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシシンナムアルデヒドの代わりに 3-メトキシ-4-ヒドロキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N- [N- [3- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -L-α-アスパルチル] -L- (α-メチル) フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 42. 7% で固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 28 (s, 3H), 1. 60-1.

7.2 (m, 2H), 2.24-2.58 (m, 6H), 3.14 (dd, 2H),  
 3.43-3.50 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.74 (s, 3H),  
 6.56 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.07 (d, 2H),  
 7.20-7.32 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.65 (brs, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 18000倍

(実施例3)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルの合成

L-( $\alpha$ -メチル)-フェニルアラニンの代わりに3-シクロヘキシル-L-アラニンを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルを総収率30.0%で固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.11 (m, 2H), 1.64 (m, 10H), 2.27 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.45 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 6.57 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 8.47 (m, 1H)。

ESI-MS 465.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 25000倍

(実施例4)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルの合成

L-( $\alpha$ -メチル)-フェニルアラニンの代わりに3-シクロヘキシル-L-アラニンを、3-ベンジルオキシ-4-メトキシシナムアルデヒドの代わりに



3-メトキシ-4-ベンジルオキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルを総収率28.7%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.10 (m, 2H), 1.62 (m, 10H), 2.25 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.36 (m, 1H), 6.63 (m, 3H), 8.46 (m, 1H)。

ESI-MS 465.3 (MH $^+$ )

甘味度(対砂糖) 25000倍

(実施例5)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルグリシン 1-メチルエステルの合成

L-( $\alpha$ -メチル)-フェニルアラニンの代わりにL-フェニルグリシンを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルグリシン 1-メチルエステルを総収率19.0%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.63 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.48 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.44 (m, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 8.96 (m, 1H)。

ESI-MS 445.3 (MH $^+$ )

甘味度(対砂糖) 1600倍

(実施例6)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルグリシン 1-メチルエステルの合成

L-( $\alpha$ -メチル)-フェニルアラニンの代わりにL-フェニルグリシンを、

3-ベンジルオキシ-4-メトキシシンナムアルデヒドの代わりに3-メトキシ-4-ベンジルオキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルグリシン 1-メチルエステルを総収率23.5%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.65 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.50 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.44 (m, 1H), 6.41 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 8.94 (m, 1H)。

ESI-MS 445.3 (MH $^+$ )。

甘味度 (対砂糖) 700倍

(実施例7)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-DL-ホモフェニルアラニン 1-メチルエステルの合成  
L-( $\alpha$ -メチル)-フェニルアラニンの代わりにDL-ホモフェニルアラニンを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-DL-ホモフェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率16.7%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.68 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.60 (2s, 3H), 3.70 (2s, 3H), 4.21 (m, 1H), 6.68 (m, 3H), 7.23 (m, 5H), 8.58 (m, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH $^+$ )

甘味度 (対砂糖) 1000倍

(実施例8)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-DL-ホモフェニルアラニン 1-メチルエステルの合成  
L-( $\alpha$ -メチル)-フェニルアラニンの代わりにDL-ホモフェニルアラニ

ンを、3-ベンジルオキシ-4-メトキシシンナムアルデヒドの代わりに3-メトキシ-4-ベンジルオキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-D,L-ホモフェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率18.4%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.70 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.56 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.60 (2s, 3H), 3.70 (2s, 3H), 4.21 (m, 1H), 6.68 (m, 3H), 7.23 (m, 5H), 8.58 (m, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH $^+$ )

甘味度(対砂糖) 1200倍

(実施例9)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-D-アラニン 1-n-プロピルエステルの合成

L-( $\alpha$ -メチル)-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにD-アラニン n-プロピルエステル塩酸塩を用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-D-アラニン 1-n-プロピルエステルを総収率37.3%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.87 (t, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.18-2.60 (m, 6H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.80 (brs, 1H)。

ESI-MS 411.4 (MH $^+$ )

甘味度(対砂糖) 800倍

(実施例10)

N- [N- [3- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -L-  
 $\alpha$ -アスパルチル] -D-アラニン 1-n-プロピルエステルの合成

L- ( $\alpha$ -メチル) -フェニルアラニン メチルエステルの代わりにD-アラ  
 ニン n-プロピルエステル塩酸塩を、3-ベンジルオキシ-4-メトキシシン  
 ナムアルデヒドの代わりに3-メトキシ-4-ヒドロキシシンナムアルデヒドを  
 用いる以外は実施例1と同様にしてN- [N- [3- (3-メトキシ-4-ヒド  
 ロキシフェニル) プロピル] -L- $\alpha$ -アスパルチル] -D-アラニン 1-n  
 -プロピルエステルを総収率27.8%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.87 (t, 3H), 1.28 (d,  
 3H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 2H),  
 2.20-2.60 (m, 6H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.74  
 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1  
 H), 6.56 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.74 (d, 1H)  
 , 8.51 (d, 1H), 8.60 (brd, 1H)。

ESI-MS 411.4 (MH $^+$ )

甘味度 (対砂糖) 600倍

(実施例11)

N- [N- [3- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L-  
 $\alpha$ -アスパルチル] -L- ( $\alpha$ -メチル) フェニルアラニン 1-メチルエス  
 テルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシシンナムアルデヒドの代わりに2-ベンジ  
 ルオキシ-4-メトキシシンナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にし  
 てN- [N- [3- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L-  
 $\alpha$ -アスパルチル] -L- ( $\alpha$ -メチル) フェニルアラニン 1-メチルエス  
 テルを総収率44.0%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (s, 3H), 1.58-1.  
 68 (m, 2H), 2.23-2.33 (dd, 1H), 2.35-2.48 (  
 m, 5H), 3.03 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.43-3.4  
 8 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 6.28 (d

d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.05–7.10 (m, 2H), 7.20–7.31 (m, 3H), 8.35 (s, 1H)。

ESI-MS 473.2 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 15000倍

(実施例12)

N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルの合成

L-( $\alpha$ -メチル)-フェニルアラニンの代わりに3-シクロヘキシル-L-アラニンを、3-ベンジルオキシ-4-メトキシシナムアルデヒドの代わりに3-メチル-4-ベンジルオキシシナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルを総収率35.6%で固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.83–1.65 (m, 11H), 1.49–1.60 (m, 2H), 1.63–1.68 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.24–2.40 (m, 2H), 2.41–2.51 (m, 4H), 3.49–3.53 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.33–4.50 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.04 (brs, 1H)。

ESI-MS 449.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 40000倍

(実施例13)

N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニンの合成

L-( $\alpha$ -メチル)-フェニルアラニンの代わりに3-シクロヘキシル-L-アラニンを、3-ベンジルオキシ-4-メトキシシナムアルデヒドの代わりに2-ベンジルオキシ-4-メチルシナムアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)プロピル]

] - L -  $\alpha$  - アスパルチル] - 3 - シクロヘキシル - L - アラニンを総収率 26  
2 % で固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.82 - 1.65 (m, 11H), 1.49 - 1.59 (m, 2H), 1.61 - 1.66 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.23 - 2.41 (m, 2H), 2.44 - 2.48 (m, 4H), 3.47 - 3.53 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.33 - 4.41 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.12 (brs, 1H)。

ESI - MS 449.3 (MH<sup>+</sup>)

甘味度 (対砂糖) 25000 倍

(実施例 14)

N - [N - [3 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) プロピル] - L -  $\alpha$  - アスパルチル] - L - ( $\alpha$  - メチル) フェニルアラニン 1 - メチルエステルの合成

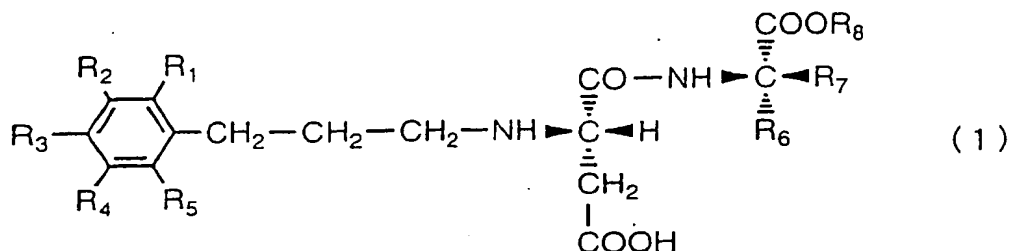
3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシシナムアルデヒドの代わりに、3 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル) プロピオンアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様に反応処理を行うと、N - [N - [3 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) プロピル] - L -  $\alpha$  - アスパルチル] - L - ( $\alpha$  - メチル) フェニルアラニン 1 - メチルエステルが得られる。

#### 発明の効果

本発明の新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体は、低カロリーで、従来の甘味剤と比較して特に甘味度に優れた性質を有する。本発明により甘味剤として優れた性質を有する新規化学物質を提供することができる。従って、この新規誘導体を甘味剤として使用することができる以外に、甘味が要求される飲料、食品等の製品に甘味を付与することも可能である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示される新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体(塩の形態にあるものを含む。)



上記式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子(H)、水酸基(OH)、炭素数が1から3のアルコキシ基( $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等)、炭素数が1から3のアルキル基( $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等)及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基( $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 等)から選ばれる置換基又は $R_1$ と $R_2$ と、或いは $R_2$ と $R_3$ とは一緒になってメチレンジオキシ基( $\text{OCH}_2\text{O}$ )を、それぞれ表す。

但し、ここで $R_1$ と $R_2$ と、或いは $R_2$ と $R_3$ とが一緒になって上記構造を有する場合、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び一緒にならない場合の $R_1$ 又は $R_3$ はそれぞれ相互に独立していて前記置換基の何れかを表す。

$R_6$ は水素原子、ベンジル基( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )、p-ヒドロキシベンジル基( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{p}-\text{OH}$ )、シクロヘキシルメチル基( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ )、フェニル基( $\text{C}_6\text{H}_5$ )、シクロヘキシル基( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )、フェニルエチル基( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )及びシクロヘキシルエチル基( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ )から選ばれる置換基を表す。 $R_7$ は水素原子、メチル基( $\text{CH}_3$ )、エチル基( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )及びイソプロピル基( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )から選ばれる置換基を表す。 $R_8$ はメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-プロピル基( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )及びt-ブチル基( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )から選ばれる置換基を表す。

但し、 $R_6$ がベンジル基でかつ $R_7$ が水素原子を表すか、 $R_6$ がp-ヒドロキシベ

ンジル基でかつ  $R_7$  が水素原子を表す誘導体は除かれる。

2. 式中、 $R_2$  が水酸基、 $R_3$  がメトキシ基、 $R_1$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  が水素原子、 $R_6$  がベンジル基、並びに  $R_7$  及び  $R_8$  がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

3. 式中、 $R_2$  がメトキシ基、 $R_3$  が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  が水素原子、 $R_6$  がベンジル基、並びに  $R_7$  及び  $R_8$  がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

4. 式中、 $R_2$  が水酸基、 $R_3$  がメトキシ基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_7$  が水素原子、 $R_6$  がシクロヘキシルメチル基、並びに  $R_8$  がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

5. 式中、 $R_2$  がメトキシ基、 $R_3$  が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_7$  が水素原子、 $R_6$  がシクロヘキシルメチル基、並びに  $R_8$  がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

6. 式中、 $R_2$  が水酸基、 $R_3$  がメトキシ基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_7$  が水素原子、 $R_6$  がフェニル基、並びに  $R_8$  がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

7. 式中、 $R_2$  がメトキシ基、 $R_3$  が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_7$  が水素原子、 $R_6$  がフェニル基、並びに  $R_8$  がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

8. 式中、 $R_2$  が水酸基、 $R_3$  がメトキシ基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_7$  が水素原子、 $R_6$  が 2-フェニルエチル基、並びに  $R_8$  がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

9. 式中、 $R_2$  がメトキシ基、 $R_3$  が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_7$  が水素原子、 $R_6$  が 2-フェニルエチル基、並びに  $R_8$  がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。



10. 式中、 $R_2$ が水酸基、 $R_3$ がメトキシ基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ が水素原子、 $R_7$ がメチル基、並びに $R_8$ がn-プロピル基である請求項1記載の誘導体。

11. 式中、 $R_2$ がメトキシ基、 $R_3$ が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ が水素原子、 $R_7$ がメチル基、並びに $R_8$ がn-プロピル基である請求項1記載の誘導体。

12. 式中、 $R_1$ が水酸基、 $R_3$ がメトキシ基、 $R_2$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ が水素原子、 $R_6$ がベンジル基、並びに $R_7$ 及び $R_8$ がメチル基である請求項1記載の誘導体。

13. 式中、 $R_2$ 及び $R_8$ がメチル基、 $R_3$ が水酸基、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_7$ が水素原子、並びに $R_6$ がシクロヘキシルメチル基である請求項1記載の誘導体。

14. 式中、 $R_1$ が水酸基、 $R_3$ 及び $R_8$ がメチル基、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_7$ が水素原子、並びに $R_6$ がシクロヘキシルメチル基である請求項1記載の誘導体。

15. 請求項1記載の誘導体を有効成分として含有することを特徴とする甘味剤又は甘味が付与された食品その他の製品。更に、甘味剤用の担体又は増量剤を含んでもよい。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C 07 K 5 / 075, A 23 L 1 / 236, C 07 K 5 / 06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C 07 K 5 / 075, A 23 L 1 / 236, C 07 K 5 / 06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)

REGISTRY (DIALOG)

CA (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 94 / 11391 (NOFRE C, TINTI J, TINTI J M) 26. 5月. 1994 (26. 05. 94) 全文, 第1-2図 & JP, 8-503206, A & EP, 669935, A & US, 5480668, A	1, 15
Y	WO, 95 / 30689 (NOFRE C, TINTI J, TINTI J M, CLAUDE N) 16. 11月. 1995 (16. 11. 95) 全文 & US, 5510508, A & EP, 759031, A & JP, 9-512809, A	1, 15

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 08. 99

国際調査報告の発送日

14.09.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA / JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

斉藤 真由美

4 N

9839

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 95/30688 (NOFRE C, TINTI J) 16. 11月. 1995 (16. 11. 95) 全文 & EP, 759030, A & US, 5773640, A & JP, 10-500403, A	1, 15
PY	JP, 10-259194, A (味の素株式会社) 29. 9月. 1998 (29. 09. 98) 全文 & EP, 866073, A & CA, 2232347, A & CN, 1199049, A	1, 15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03050

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07K5/075, A23L1/236, C07K5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07K5/075, A23L1/236, C07K5/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), REGISTRY (DIALOG), CA (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 94/11391 (NOFRE C, TINTI J, TINTI J M), 26 May, 1994 (26. 05. 94), Full text ; Figs. 1, 2 & JP, 8-503206, A & EP, 669935, A & US, 5480668, A	1, 15
Y	WO, 95/30689 (NOFRE C, TINTI, J, TINTI J M. CLAUDE N), 16 November, 1995 (16. 11. 95), Full text & US, 5510508, A & EP, 759031, A & JP, 9-512809, A	1, 15
Y	WO, 95/30688 (NOFRE C, TINTI J), 16 November, 1995 (16. 11. 95), Full text & EP, 759030, A & US, 5773640, A & JP, 10-500403, A	1, 15
PY	JP, 10-259194, A (Ajinomoto Co., Inc.), 29 September, 1998 (29. 09. 98), Full text & EP, 866073, A & CA, 2232347, A & CN, 1199049, A	1, 15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 August, 1999 (27. 08. 99)

Date of mailing of the international search report  
14 September, 1999 (14. 09. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.